Aus der Universitäts-Frauenklinik
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. H. Lax

UNTERSUCHUNGEN ZUR PROPHYLAXE DER RHESUS-SENSIBILISIERUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Holger Kuckuck
aus Alt-Ramten

Berlin 1970

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Freien Universität
Berlin
Direktor: Professor Dr. H. Lax

U N T E R S U C H U N G E N Z U R P R O P H Y L A X E
D E R R H E S U S - S E N S I B I L I S I E R U N G

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehemaligen Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Holger Kuckuck
aus Alt-Ramten

Berlin 197o

Ehemaliger Dekan:	Professor Dr. H. Lax
Referent:	Professor Dr. H. Hoffbauer
Korreferent:	Professor Dr. G. Hörmann

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der ehemaligen Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21. 10. 1970

Inhaltsverzeichnis

A. Problemlage

1. Einleitung 1
2. Grundlagen der Sensibilisierung gegen den Rhesusfaktor 3
3. Beobachtungen und Experimente, die zu dem Versuch führten, eine Sensibilisierung der Rhesus-negativen Mutter gegen den Rhesus-positiven Faktor prophylaktisch zu verhindern 5
4. Wirkungsweise des Anti-Rh-Serums 7

B. Untersuchungen an der Universitäts-Frauenklinik der Freien Universität Berlin

1. Untersuchungsprogramm und Methoden 8
1. 1. Färbe- und Zählmethode 8
1. 2. Diagnostik der Rhesus-Antikörper 9
1. 3. Beschaffung des Untersuchungsmaterials 10
2. E r g e b n i s s e 13
2. 1. Antikörperfälle 20

C. Diskussion der Ergebnisse und ihre Konsequenzen für eine prophylaktische Behandlung 23

D. Zusammenfassung 29

E. Literaturverzeichnis 30

Einleitung

Der Berliner Pathologe Orth entdeckte 1875 als erster in den Gehirnkernen an "Gelbsucht" verstorbener Neugeborener Bilirubinkristallisationen, welche er als Kernikterus bezeichnete. Über 6o Jahre später konnte der Entstehungsmechanismus der meisten dieser Krankheiten aufgeklärt werden: Noch vor der Entdeckung des Rhesus-Faktors beschrieb Levine den Vorgang einer Sensibilisierung bei einer Frau, die post partum eine Transfusion von 5oo ml Blut ihres blutgruppengleichen Mannes erhielt. Er fand bei der Blutuntersuchung der Frau einen bei 37°C wirksamen Antikörper, der die Erythrozyten des Ehemannes als auch anderer gruppengleicher Spender agglutinierte. Levine schloß daraus, daß das Blut des Foetus einen dominanten vom Vater geerbten, aber der Mutter fehlenden Faktor enthielt, der für die Isoimmunisierung verantwortlich zu machen war (50). Dieser Faktor war identisch mit dem Rhesus-Faktor, der 194o von Landsteiner und Wiener entdeckt wurde (51). Levine erkannte dann 1941 den Zusammenhang zwischen Rhesus-Faktor und Neugeborenen Erythroblastose (26). Von ihm stammt die Erkenntnis, daß es zu besonders schweren und häufigen Erkrankungen des Kindes kommt, wenn die Mutter Rhesus-negativ ist und gegen den Faktor Rhesus-positiv sensibilisiert worden ist. Er stellte eine Theorie zur Erklärung dieses Phänomens auf, deren Gültigkeit heute bewiesen ist: Der Rhesus-positive Foetus immunisiert mit seinem vom Rhesus-positiven Vater geerbten Rhesus-Antigen die eigne Rhesus-negative Mutter. Bei dieser werden Rhesus-Antikörper gebildet. Sie treten diaplacentar auf den Foeten über und zerstören dessen Erythrozyten. Auf dieser Grundlage entstehen die verschiedenen Formen der Neugeborenen-Erythroblastose. Diese Krankheit wird im internationalen Schrifttum als Morbus haemolyticus neonatorum (M.h.n.) bezeichnet, um das zugrundeliegende Phänomen der antikörperbedingten Hämolyse hervorzuheben, während eine Vermehrung der Erythroblasten nicht immer anzutreffen ist.

Jedoch schon vor der Entdeckung dieser Zusammenhänge führte 1925 der kanadische Arzt J. L. Mc Donald den ersten erfolgreichen Blutaustausch durch (19). Wallerstein führte 1946 in USA die Austauschtransfusion

neu ein, die bis zur heutigen Perfektion entwickelt wurde. Zweck dieser Therapie ist es, die Erythrozyten mit den an ihnen haftenden Antikörpern zu entfernen. Während noch vor 20 Jahren 80 % der betroffenen Kinder starben, konnte mittels dieser Therapie die Letalität auf 20 - 30 % gesenkt werden.

Dennoch bildet der Morbus haemolyticus neonatorum auch heute noch ein weitgehend ungelöstes Problem. Die u. a. von Preisler im 3. - 8. Lebensjahr durchgeführten Nachuntersuchungen an 74 Kindern, bei denen infolge eines M.h.n. Austauschtransfusionen durchgeführt worden waren, ergaben, daß es auch nach Austauschtransfusion am 1. Lebenstag zu Intelligenzstörungen kommen kann und nach Austauschtransfusion am 2. Lebenstag zu neurologischen Schäden. Ein drittel aller nachuntersuchten Kinder hatte im EEG pathologische Befunde (39).
Daher versuchte man hinsichtlich Therapie und Prophylaxe des M.h.n. noch andere Wege zu gehen:

1. Die intrauterine Transfusion.
2. Die Anwendung von Rhesus-Haptenen bei sensibilisierten Schwangeren, mit dem Ziel, die Antikörper zu neutralisieren (4,5).
3. Die Ausschwemmung der mütterlichen Antikörper mit niedermolekularen Lösungen (1).
4. Die prophylaktische Behandlung des M.h.n. mit Cortison und ACTH (34).
5. Injektion von Rhesus-positiven Erythrozyten, um durch Erschöpfung des RES als Bildungsstätte der Antikörper eine Desensibilisierung zu erreichen (34).
6. Die Sensibilisierung der Rhesusnegativen Mutter gegen den Rhesuspositiven Faktor zu verhindern (6, 8, 15, 16, 12, 17, 35, 36, 7).

Die Methode 1 stellt bislang einen relativ risikoreichen Eingriff dar, verbunden mit hoher kindlicher Letalität. An einer weitern Verbesserung der Methodik wird gearbeitet. Die Versuche mit den Methoden 2, 3, 4 und 5 erbrachten unbefriedigende Ergebnisse. Eine Hemmung der Neubildung von Rhesus-Antikörpern bzw. ein verstärkter Abbau der Antikörper konnte nur in vereinzelten Fällen beobachtet werden.

Grundlagen der Sensibilisierung gegen den Rhesus-Faktor

Eine einmalige Fehlbluttransfusion von Rh-unverträglichem Blut führt in mindestens der Hälfte der Fälle zu einer Antikörperbildung (4o, 13).

Schneider und Preisler konnten zeigen, daß eine zweimalige i. v. Injektion von o,5 - 5,o ml Rh positiven Blutes in 32 % der Fälle zu einer Sensibilisierung führt (4o). Levine und Wiener hatten bereits 1944 und 1948 auf Grund serologischer Untersuchungen darauf aufmerksam gemacht, daß der Übertritt kleinster Mengen fetaler Zellen und anderer als Antigen wirksamen Materials (o,o536 - o,o672 ml fremdes Blut)eine Sensibilisierung der Mutter auslösen kann (28).

195o konnten Bickenbach und Kivel histologisch nachweisen, daß die Placenta für korpuskuläre Elemente insbesondere für Erythrozyten kein unüberwindliches Hindernis darstellt (3).

1957 gaben Kleihauer, Betke und Braun eine Methode an, mit der es möglich ist, im Blutausstrich eine Differenzierung zwischen adulten und fetalen Erythrozyten vorzunehmen: Werden die Blutausstriche in einem Zitronensäure-Phosphat-Puffer vom pH 3,2 gebracht, dann wird das HbA eluiert, während das fetale Hb in den Zellen verbleibt. Durch Anfärbung und Auszählung nach der Zählmethode von Schneider und Ludwig lassen sich quantitative Aussagen über die in den mütterlichen Kreislauf eingeschwemmten fetalen Erythrozyten machen (24, 43).

Die fetalen Erythrozyten gelangen meistens unter der Geburt in den mütterlichen Kreislauf. Doch schon während der Schwangerschaft finden sich vereinzelte fetale Zellen in unterschiedlicher Höhe (2,25). Die Angaben der einzelnen Autoren schwanken zwischen 40 % und 70 % post partum. Vier Wochen vor der Geburt scheint die Menge fetaler Erythrozyten zuzunehmen. Am Ende der Schwangerschaft sind die beiden Blutströme durch eine zarte plasmatische Grenzmembran von 2μ Dicke und weniger getrennt (22). Die größte Menge fetaler Erythrozyten im mütterlichen Blut findet man unmittelbar nach der Geburt (25, 37).

Als Ursachen dieser fetomaternellen Mikrotransfusionen wird diskutiert: spontane oder durch Eingriffe ausgelöste Zottenrupturen scheinen vorauszugehen. Spontane Zottenrupturen sind zum Beispiel bei vorzeitiger umschriebener Placentalösung beobachtet worden. Ebenso finden wir bei geburtshilflichen Eingriffen (manuelle Placentalösung, Sectio, Credé, Kristeller, Forceps, Vaccuumextraction, Wendung) eine häufigere Einschwemmung fetaler Erythrozyten, als bei Spontangeburten (31). Bei 765 Müttern konnten 1962 Schneider und Wimhöfer eine Übertrittsrate von 10 % bei Spontangeburten und von 40 % bei operativen Entbindungen feststellen (25, 48). In einer Untersuchungsreihe an der Universitäts-Frauenklinik in Berlin fand sich eine Übertrittshäufigkeit von 75 %.

Aus diesen Untersuchungen und Experimenten geht hervor, daß eine Sensibilisierung der Rh-negativen Mutter fast ausschließlich durch die Blutkörperchen ihres Rhesus-positiven Kindes erfolgt.

Beobachtungen und Experimente, die zu dem Versuch führten, eine Sensibilisierung der Rhesus-negativen Mutter gegen den Rhesus-positiven Faktor prophylaktisch zu verhindern

1. Schon 1909 machte Smith eine wesentliche Entdeckung, die auch für Beobachtungen im Rhesus-System ihre Gültigkeit hat: die aktive Immunisierung gegen Diphterie kann bei gleichzeitiger Gabe von Diphterie-Toxin und Antitoxin unterdrückt werden, wenn das Antitoxin im Überschuß gegeben wird. Diese "Immunsupression" scheint bei völlig verschiedenen Antigenen auslösbar zu sein (37).

2. Levine beobachtete 1944, daß Kinder mit rhesusbedingtem Morbus haemolyticus neonatorum häufiger aus ABO-verträglichen Ehen stammen, als dies nach der Häufigkeit der Blutgruppen in einer Bevölkerung zu erwarten ist (27). Dieser Befund ist mehrfach bestätigt worden (Bossi 1964).
   Bei ABO-Unverträglichkeit scheinen die in den mütterlichen Kreislauf eingeschwemmten fetalen Erythrozyten durch die Isoagglutinine hämolysiert und eliminiert zu werden, so daß das Rh-Antigen die Antikörperbildungsstätte der Mutter nicht erreicht.

3. Stern (1956 und 1961) konnte bei künstlichen Immunisierungsversuchen zeigen, daß mit im ABO-System inkompatiblen Rhesus-positiven Erythrozyten bei Rhesus-negativen Versuchspersonen eine Erstsensibilisierung nur sehr schwer zu erreichen ist, und dann die Antikörper-Titer nur sehr niedrig sind (44).

4. Finn, Clark et al. injizierten 1961 bei freiwilligen Rhesus-negativen Versuchspersonen ABO gruppengleiches Rh-positives Blut und danach Anti-Rh-Serum. Mit Cr^{51} markierter Erythrozyten konnten sie nachweisen, daß nach 48 Stunden über 50 % der Rhesus-positiven Erythrozyten im Kreislauf der Versuchspersonen abgebaut waren und nach 5 Tagen nur noch 10 - 20 % gefunden wurden. Eine Sensibilisierung gegen den Rhesus-Faktor konnte nur verhindert werden, wenn nach 5 ml injizierten Rh-positiven Blutes 25 - 50 ml eines hochtitrigen Anti-Rh-Serums gegeben wurde (11). Schneider zeigte 1962 an 22 Versuchspersonen, denen er 0,5 ml Rhesus-positives Blut injizierte und nach einer Stunde 1 ml eines Anti-Rh-Serums (Titer 1 : 64 - 1 : 128), daß nach 48 Stunden nur noch ganz

vereinzelte, nach 3 Tagen überhaupt keine Rhesus-positiven Erythrozyten gefunden wurden. Bei 7 nichtsensibilisierten Kontrollpersonen, die kein Anti-D ernielten, erfolgte der Abbau der Rh-positiven Erythrozyten zwischen dem 90. und 120. Tag. Der Nachweis erfolgte mit der Elutionsmethode nach Kleihauer und Betke (33).

Ebenso konnten die Arbeitsgruppen um Clark in England (8), Freda und Gorman in USA (12, 15) beobachten, daß eine Antikörperbildung unterbleibt, wenn man kurz vor oder kurz nach der intravenösen Injektion von Rhesusunverträglichem Blut eine entsprechend hohe Menge von einem hochtitrigen Anti-Rh-Serum oder Anti-Rh-Gammaglobulin verabreicht.

Wirkungsweise des Anti-Rh-Serums

Zahlreiche Experimente haben gezeigt, daß es möglich ist, mit einem Anti-Rh-Serum oder einem Anti-Rh-Gammaglobulin Rhesus-positive fetale Zellen aus dem mütterlichen Kreislauf innerhalb kürzester Zeit zu eliminieren und damit einen Schutzeffekt zu erreichen, wie er bei ABO-Inkompatibilität angenommen werden kann (17).

Offensichtlich handelt es sich aber nicht nur um eine Zerstörung der des Antigen tragenden Erythrozyten. Anscheinend kommt es auch zu einer Art Immunsuppression, d. h. die Klone, die sich in den Zellen des RES befinden, spezifisch sind und die Information zur Antikörperbildung durch die spezifischen Antigene entgegennehmen, werden blockiert (2o). Im embryonalen oder fetalen Leben können sie durch Antigene für immer blockiert werden. Im postfetalen Leben sind sie nur durch Antikörper oder durch die Antigen-Antikörper-Komplexe auszuschalten. Der endgültige Beweis für diese Theorie muß allerdings noch erbracht werden (20).

Die Abbauzeiten der HbF-haltigen Zellen hängen von der Titerhöhe des Anti-D-Globulins ab, sowie von der Avidität, d. h. der Reaktionsfähigkeit des Serums mit den kindlichen Erythrozyten (16). Ebenso hat die Menge des applizierten Serums Einfluß auf die Abbaugeschwindigkeit der kindlichen Erythrozyten (16, 41).

200 mikrogramm Immunglobulin-Anti-D scheinen auszureichen, um eine Sensibilisierung nach Einschwemmung bis 10 ml fetaler Erythrozyten zu verhindern (37, 7).

Untersuchungsprogramm und Methoden

317 Rhesus-negative Mütter eines Rhesus-positiven Kindes, bei denen post partum Blutuntersuchungen auf fetomaternelle Blutübertritte durchgeführt wurden, wurden auf Rhesus-Antikörper untersucht. Ein Teil von ihnen wurde prophylaktisch mit einem Anti-Rh-Serum behandelt. Es handelt sich um erst- sowie um mehrgebärende Frauen, die während der Schwangerschaft und zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht sensibilisiert waren.

Färbe- und Zählmethode:

12 - 24 Stunden nach der Geburt wurde das mütterliche Blut auf die Einschwemmung kindlicher Erythrozyten hin untersucht. Der Nachweis HbF-haltiger Zellen erfolgte mit der Methode von Kleihauer und Betke (24). Die Ausstriche wurden aus Fingerbeerenblut angefertigt. Die Präparate wurden fünf Minuten in 80 % Äthylalkohol fixiert, anschließend kurz in Aqua dest. gewässert und luftgetrocknet. Die Elution erfolgte mittels eines Zitronensäure-Phosphat-Puffers bei pH 3,2. Die Eluierungsdauer beträgt 6 Minuten. Die eluierten Präparate wurden 3 Minuten mit Methylenblau-Lösung nach Löffler, 27 Minuten mit 1 : 10 verdünnter Giemsa-Lösung und 3 Minuten mit 0,1 % wässrigen Erythrosin gefärbt. Zwischen den Färbungen wurde mit Aqua dest. gespült und dann anschließend luftgetrocknet. Die Präparate wurden zuerst qualitativ auf das Vorhandensein von HbF-haltigen Zellen geprüft. Hierzu wird vorher systematisch ein festgelegtes quadratisches Feld betrachtet, welches zur Zählung mittels eines Meßstabes ausgemessen wird. In diesem Feld wurden anschließend auch quantitativ die HbF-Zellen gezählt. Die Menge eingeschwemmten kindlichen Blutes wurde nach folgender Formel errechnet:

$$\frac{\text{Gezählte fetale Ery. x mütterl. Zellen/mm}^3 \text{ x mütterl. Blutmenge}}{\text{adulte ausgezählte Zellen x Zahl der kindlichen Ery/mm}^3} = X$$

X = fetale Blutmenge in ml

Bei einer Einschwemmung von mehr als 0,05 ml kindlichen Blutes wurde ein Anti-Rh-Serum verabreicht, dessen Dosierung sich nach der Höhe der Einschwemmung richtete. In letzter Zeit wurde auch bei nicht stattgefundenem Übertritt prophylaktisch behandelt, falls zwischen Mutter und Kind eine ABO-Kompatibilität bestand. Zum anderen sind in den vorliegenden Untersuchungen auf Rhesus-Antikörper auch solche Mütter zu Kontrollzwecken vorhanden, bei denen in einer Untersuchungsreihe von 1963 und 1965 Ausstrichpräparate angefertigt wurden, um die Frage der Übertrittshäufigkeit fetaler Erythrozyten bei Rhesus-Inkompatibilität zu prüfen. Ein Anti-Rh-Serum wurde damals noch in keinem Fall verabreicht. Nach Gabe eines Anti-Rh-Serums wurden 1 - 3 Tage später Kontrollausstriche angefertigt, um die Wirksamkeit des Serums, bzw. den Abbau der Erythrozyten des Kindes feststellen zu können.

Diagnostik der Rhesus-Antikörper

Die serologischen Nachkontrollen erfolgten 6 Wochen bis 5 Jahre nach der Geburt. Rhesus-Antikörper wurden mit dem zweistufigen Papain-Test nachgewiesen (21). Hierzu wurde 1 Tropfen des Serums gegen 1 Tropfen papainisierte Erythrozyten angesetzt. Zur Herstellung der papainisierten Erythrozyten benötigt man eine O Rh-positive Testperson, deren Untergruppen bekannt sind. Die abgenommenen Erythrozyten werden 3x gewaschen und zwischendurch mit Kochsalz geschleudert. Ca. 0,4 ml Erythrozytensediment und 0,3 ml Papain-Gebrauchslösung werden 30 Minuten bei 37°C inkubiert und im Anschluß 3x gewaschen. Das letzte Sediment wird zu einer 3 % Suspension mit Kochsalz verdünnt, und man erhält damit die gebrauchsfertigen papainisierten Erythrozyten. Serum und papainisierte Erythrozyten werden bei 37°C 30 - 45 Minuten in der feuchten Kammer bis zur Ablesung inkubiert. Bei positiver Reaktion zeigt sich eine Agglutination. Bei positiven Ausfall wurde anschließend eine Prüfung auf die Titerhöhe (geometrische Verdünnungsreihe) angesetzt.

Um eine sichere Aussage über den Wert der prophylaktischen Behandlung machen zu können, mußten die serologisch nachuntersuchten Frauen in "reine" und "unreine" Fälle getrennt werden (35). Nur Erstgebärende, die mit ihrem Kind im ABO-System kompatibel sind und in der Anamnese keine vorausgegangenen Aborte und Fehlbluttransfusionen aufweisen, können als sogenannte "reine" Fälle betrachtet werden.

Beschaffung des Untersuchungsmaterials:

Um Antikörper-Nachkontrollen post partum durchführen zu können, wurden die in Frage kommenden Frauen angeschrieben, mit der Bitte, sich zu einer Blutuntersuchung in die Klinik zu begeben. In diesem Schreiben wurde ihnen mitgeteilt, daß zwischen ihnen und ihrem Kind eine Unverträglichkeit im Rhesus-System besteht, und es daher notwendig ist, noch einmal eine Kontrolle auf Rhesus-Antikörper durchzuführen. Die Tabelle 1 zeigt, daß von 305 angeschriebenen Frauen 109 kamen. 64 Briefe kamen mit dem Vermerk "Empfänger unbekannt verzogen" zurück. 132 Frauen waren nicht erschienen. Viele, der beim erstenmal gekommenen Frauen wiesen darauf hin, daß kein Kinderwunsch mehr bestehe und sie daher nicht recht einsehen, warum nocheinmal eine solche Kontrolle vorgenommen werden müsse. Daher wurde den 132 nicht erschienenen Frauen ein zweites Schreiben übersandt, in welchem darauf hingewiesen wurde, daß eventuell vorhandene Antikörper nicht nur für spätere Schwangerschaften, sondern auch für Blutübertragungen, z.B. bei Unfall oder Operation von großer Bedeutung sein könnten. Wie die Tabelle zeigt, kamen diesmal 64 Frauen, 13 waren in der Zwischenzeit wieder unbekannt verzogen. Den 55 nicht gekommenen Frauen wurde in einem dritten Schreiben mitgeteilt, daß man ihnen den Weg in die Klinik ersparen möchte und ein Arzt sie zu einem bestimmten Termin in der Wohnung aufsuchen wird, um die Blutentnahme dort vorzunehmen. 46 Frauen konnten z.T. unter Schwierigkeiten in der Wohnung erreicht werden. Die übrigen 9 waren nicht anzutreffen.

Bei den Hausbesuchen wurde nach den Gründen gefragt, weshalb keine Reaktion auf die vorangegangenen beiden Briefe erfolgte. Zeitmangel in Folge doppelter Belastung im Haushalt und im Beruf war bei 80 % der Befragten der Hauptgrund. Zu langer Weg, kein Interesse, keine Fahrgeldkosten-Rückerstattung und die Vermutung, daß es sich bei dieser Untersuchung lediglich um ein wissenschaftliches Experiment handele, hielten die übrigen 20 % von einem Besuch in der Klinik zurück.

Jedoch 2/3 der besuchten Frauen waren erfreut über die Mühe, die sich die Klinik mit ihren ehemaligen Patientinnen machte. 1/3 zeigte sich anfangs reserviert, und es bedurfte oft kurzer Erklärungen, ehe die erwünschte Untersuchung durchgeführt werden konnte.

Trotz dieser Schwierigkeiten bei der Beschaffung des benötigten Blutes, konnten auf diesem Wege 219 Frauen zu einer Rhesus-Antikörperkontrolle post partum gewonnen werden. Hinzu kommen 98 Frauen, die sich innerhalb eines Jahres von selbst in der Klinik 6 - 12 Wochen nach der Geburt einfanden. Diesen war, wie auch den anderen Rhesus-negativen Frauen bei der Geburt davor ein Merkzettel überreicht worden, in dem ihnen empfohlen wurde, sich zu einer Nachuntersuchung auf Antikörper in die Klinik zu begeben.

	1. mal angeschrieben	davon d. 2. mal angeschrieben	davon Hausbesuch	ohne Aufforderung gekommen	GESAMT
ANZAHL	305	132	55	98	
gekommen bzw. zu Hause angetroffen	109	64	46	98	317
nicht gekommen bzw. angetroffen	196	68	9	-	-
davon unerreichbar	64	13	-	-	77

Tabelle 1 Übersicht über die Anzahl der durch Brief und Hausbesuch gewonnenen Fälle. Nähere Erklärung siehe Text **Seite 10.**

Ergebnisse

Im folgenden sollen die Ergebnisse der HbF-Kontrollen post partum und der Rhesus-Antikörperkontrollen 6 Wochen bis 5 Jahre nach der Geburt dargestellt werden, die bei 317 Rhesus-negativen Müttern eines Rhesus-positiven Kindes gewonnen wurden.

Die Übertrittshäufigkeit fetaler Zellen auf das mütterliche Blut und die Menge des eingeschwemmten kindlichen Blutes geht aus der Tabelle 2 hervor. Mit Anti-Rh-Serum behandelte Fälle und Antikörper Fälle sind in dieser Tabelle noch nicht berücksichtigt worden. Bei 317 Frauen konnten in 117 Fällen übergetretene fetale Zellen gefunden werden. Das entspricht einer Übertrittsrate von 37 %. Die Höhe der Einschwemmungen ist unterschiedlich. Tabelle 2a soll graphisch verdeutlichen, daß sich die Mengen der eingeschwemmten fetalen Erythrozyten in 80 % der Fälle zwischen 0,05 ml - 0,5 ml bewegen. Auffällig und gut übereinstimmend mit anderen Autoren ist der Befund, daß bei ABO-Kompatibilität wesentlich häufigere Übertritte und größere Mengen eingeschwemmten kindlichen Blutes zu beobachten sind, als bei ABO-Inkompatibilität. Die Erklärung hierfür kann man in dem natürlichen Schutzmechanismus durch Isoagglutinine bei ABO-Inkompatibilität sehen, wie er bereits oben erwähnt wurde.

Die Tabellen 3 und 4 zeigen das Ergebnis der Rhesus-Antikörper-Kontrollen post partum in Abhängigkeit von der Häufigkeit und Größe des fetomaternellen Blutübertritts. 0,01 ‰ entspricht etwa 0,03 ml fetalem Blut. Die "reinen" Fälle sind in Tabelle 4 gesondert aufgeführt und in Tabelle 3 in Klammern gesetzt. Von 117 fetomaternellen Mikrotransfusionen wurden 55 Mütter prophylaktisch mit einem Anti-Rh-Serum behandelt. Weitere HbF-Kontrollen nach der Behandlung zeigten in allen Fällen, daß über 95 % aller eingeschwemmten Erythrozyten eliminiert waren. Ebenso finden sich in den Tabellen 3 und 4 bereits 18 prophylaktisch behandelte Fälle, bei denen kein Übertritt nachgewiesen wurde.

	ABO - kompa- tibel	ABO - inkompa- tibel	
fetales BLUT (ml)	N	N	
0,05	42	12	54 = 46 %
0,05 - 0,1	25	4	29 = 25 %
0,1 - 0,5	13	2	15 = 13 %
0,5 - 1,0	6	1	7 = 6 %
1,0 - 5,0	9	1	10 = 8,5 %
über 5,0	2	0	2 = 1,7 %
F.M.B.	97 40,6 %	20 25,6 %	117 = 37 %
keine F.M.B.	142	58	200
GESAMT:	239	78	317

Tabelle 2 Darstellung der Übertrittshäufigkeit fetaler Zellen auf das mütterliche Blut und der Menge des eingeschwemmten kindlichen Blutes, getrennt nach ABO-kompatibilität und Inkompatibilität. Mit Anti-Rh-Serum behandelte Fälle und Antikörper-Fälle sind in dieser Tabelle noch nicht berücksichtigt worden.

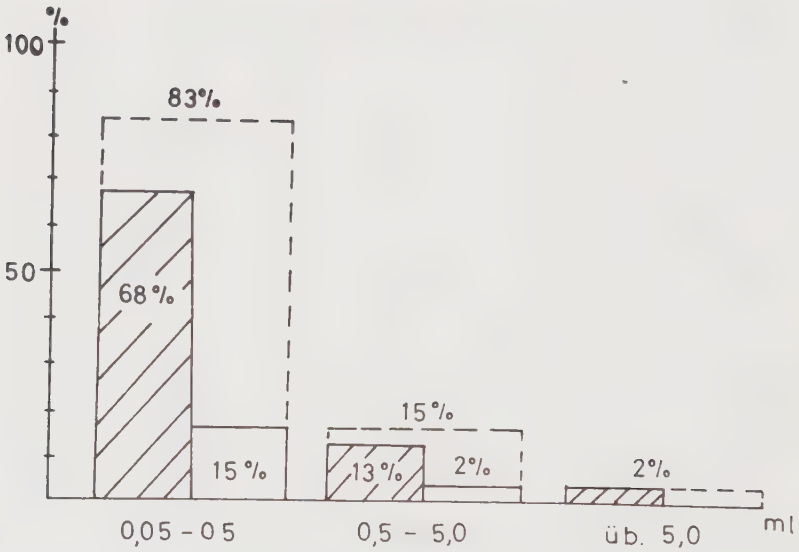

Tabelle 2 a Graphische Darstellung der Menge eingeschwemmten kindlichen Blutes. Schraffierter Kasten= Einschwemmung bei ABO-Verträglichkeit, weißer Kasten= Einschwemmung bei ABO-Unverträglichkeit, gestrichelter Kasten= Gesamte Menge des eingeschwemmten Blutes.

Die Rhesus-Antikörperkontrollen nach 6 Wochen bis einem Jahr post partum ergaben immer einen negativen Befund.

62 Müttern mit fetomaternellen Mikrotransfusionen wurde kein Anti-Rh-Serum injiziert. Einmal, weil die eingeschwemmte Menge fetaler Zellen unter 0,05 ml lag, zum anderen, weil die in der Kontrollgruppe von 1963 und 1965 festgestellten Übertritte noch nicht behandelt wurden. Hier finden sich 9 Fälle (= 14,5 %), die Antikörper gebildet haben. Der Titer betrug in je einem Fall 1 : 4, 1 : 8 und 1 : 32. Bei den anderen 6 Frauen wurde eine positive Reaktion jedoch kein Titer festgestellt. In 182 Fällen, die nicht behandelt wurden, fanden sich keine HbF-haltigen Zellen. Auch hier ergaben die Antikörperkontrollen 9 positive Befunde (= 5 %). In 2 Fällen betrug der Titer 1 : 4. Bei den übrigen 7 Fällen zeigten sich positive Reaktionen ohne feststellbaren Titer.

Betrachtet man nur die "reinen" Fälle, so ergeben sich in der Übertritts- und Sensibilisierungsrate prozentual gegenüber den "unreinen" Fällen folgende Unterschiede (Tab. 4 A):
bei 123 "reinen" Fällen finden wir 59 Übertritte = 48,5 %.
Bei 194 "unreinen" Fällen finden sich 58 Übertritte = 30 %.
Bei 86 unbehandelten "reinen" Fällen beträgt die Sensibilisierungsrate 9,5 %, bei den 158 unbehandelten "unreinen" Fällen 5,7 %.

Die Sensibilisierungs- und Übertrittsrate liegt bei den "reinen" Fällen gegenüber den "unreinen" Fällen deutlich höher. Die Erklärung hierfür kann in dem bereits erwähnten Schutzphänomen durch Isoagglutinine gesucht werden.

Die Antikörper-Fälle müssen gesondert besprochen werden. Hier und in der Beurteilung der prophylaktischen Behandlung wird auf die Bedeutung der "reinen" Fälle noch eingegangen.

	ohne PROPHYLAXE			mit PROPHYLAXE		
fetale ZELLEN	N	AK+	AK⌀	N	AK+	AK⌀
001 ‰ und mehr	28 (12)	4 (1) 14,3 %	24 (11)	44 (26)	0	44 (26)
unter 0 01‰	34 (17)	5 (4) 14 7	29 (13)	11 (4)	0	11 (4)
fetale Zellen Gesamt:	62 (29)	9 (5) 14,5%	53 (24)	55 (30)	0	55 (30)
keine fetalen Zellen	182 (57)	9 (4) 5 %	173 (53)	18 (7)	0	18 (7)
Gesamt zahl d. FÄLLE:	244 (86)	18 (9)	226 (77)	73 (37)	0	73 (37)

Tabelle 3 Ergebnisse der Antikörper-Kontrollen 6 Wochen bis 5 Jahre nach der Geburt in Abhängigkeit von der Häufigkeit und Größe der fetomaternellen Blutübertritte. 0,01 ‰ entsprechen etwa 0,03 ml fetalem Blut. Die "reinen" Fälle sind in Klammern ( ) gesetzt.

REINE FÄLLE

fetale Zellen	ohne Prophylaxe			mit Prophylaxe		
	N	AK +	AK ∅	N	AK +	AK ∅
0,01 % und mehr	12	1	11	26	–	26
unter 0,01 ‰	17 (29)	4 (5) (17 %)	13	4	–	4
kein F.M.B.	57	44 (7 %)	53	7	–	7
GESAMT	86	9 (9,5 %)	77	37	–	37

UNREINE FÄLLE

fetale Zellen	ohne Prophylaxe			mit Prophylaxe		
	N	AK +	AK ∅	N	AK +	AK ∅
0,01 % und mehr	16	3	13	18	–	18
unter 0,01 %	17 (33)	1 (4) (12 %)	16	7	–	7
kein F.M.B.	125	5 (4 %)	120	11	–	11
GESAMT	158	9 (5,7 %)	149	36	–	36

Tabelle 4 Ergebnisse der Antikörperkontrollen post partum wie in Tabelle 3. Die "reinen" und "unreinen" Fälle sind hier gesondert aufgeführt, um die prozentualen Unterschiede in der Sensibilisierungs- und Übertrittsrate zwischen diesen beiden Gruppen aufzeigen zu können.

	n	F. M. B.	behandelt		nicht behandelt	
				AK		AK
"Reine" Fälle	123	59 =48,5%	37	O	86	9 =9,5%
"Unreine" Fälle	194	58 =30%	36	O	158	9 =57%
Gesamt	317	117 =37%	73	O	244	18 =7,4%

Tabelle 4 a Gegenüberstellung der Sensibilisierungs- und Übertrittsrate bei den "reinen" und "unreinen" Fällen.
Erklärung siehe Text S. 16

Antikörperfälle

Bei 62 nicht behandelten fetomaternellen Übertritten finden sich bei der serologischen Nachkontrolle 9 Antikörperfälle. Dies entspricht einer Sensibilisierungsrate von ungefähr 14,5 %. Jedoch handelt es sich nur bei 5 Frauen um "reine" Fälle, d. h., sie weisen in der Anamnese keine Aborte und Fehlbluttransfusionen auf, es sind Erstpara, und sie sind mit ihrem Kind im ABO-System kompatibel. Bei allen übrigen Fällen werden diese Kriterien nicht gleichzeitig erfüllt. Alle 9 Frauen waren während der Schwangerschaft und zum Zeitpunkt der Geburt nicht nachweisbar sensibilisiert. Die Höhe der Einschwemmungen betrug in einem Fall 1,5 ml, in 4 Fällen 0,05 ml und in je 2 Fällen 0,03 und 0,01 ml. Die Ursache der Sensibilisierung liegt bei den 5 "reinen" Fällen sicher in der erfolgten Einschwemmung der fetalen Erythrozyten. Ob auch bei den übrigen 4 Frauen die Sensibilisierung allein auf die Mikrotransfusionen zurückzuführen ist, läßt sich nicht genau klären. Möglicherweise spielen hier noch andere Faktoren eine Rolle, z. B. eine durch vorausgegangene Schwangerschaften erfolgte "latente Immunisierung" (siehe später S. 22).

In 182 Fällen wurden keine HbF-haltigen Zellen gefunden und keine prophylaktische Behandlung eingeleitet. Die serologische Nachkontrolle ergab 9 positive Antikörperbefunde. Auch hier wiederum haben wir nur 4 "reine" Fälle, d. h. die Sensibilisierungen kann man mit Sicherheit auf die vorausgegangenen Schwangerschaften zurückführen. Da jedoch bei den "reinen" Fällen und "unreinen" Fällen kein Nachweis fetaler Zellen geführt werden konnte, muß man bei diesen post partum erfolgten Sensibilisierungen verschiedene Ursachen diskutieren:

1. Die Nachweismethode für HbF-haltige Zellen ist gerade bei Spurenbefunden ungenau (35), so daß trotz des negativen Befundes eine Einschwemmung stattgefunden und zur Sensibilisierung geführt haben könnte. Diese Möglichkeit der Sensibilisierung muß man besonders bei den "reinen" Fällen und bei den Mehrgebärenden, die mit ihrem Kind im ABO-System kompatibel

sind, beachten, da hier der natürliche Schutzmechanismus durch die Isoagglutinine fortfällt.

2. Es wird diskutiert, ob kleine Mengen eingeschwemmter kindlicher Erythrozyten vom RES abgefangen werden und daher nicht mehr im peripheren Blut erscheinen. Dennoch können sie bei ihrem schrittweisen Abbau in den Lymphknoten eine Sensibilisierung hervorrufen.

3. Der Nachweis HbF-haltiger Zellen erfolgte in 5 Fällen innerhalb 24 Stunden, in 3 Fällen innerhalb 48 Stunden und in einem Fall nach 72 Stunden.
   Als Ursache der Sensibilisierung läßt sich eine sogenannte Späteinschwemmung fetaler Zellen diskutieren. Hier können zwei Formen der Späteinschwemmung unterschieden werden:
   a) eine nach 24 Stunden
   b) eine nach 3 - 5 Tagen und länger
   Die erste Form der Späteinschwemmung (a) kommt nach Hoffbauer dadurch zustande, daß der Uterus im Kontraktionszustand in den ersten Stunden nach der Geburt die fetalen Erythrozyten, die sich in den Gefäßgebieten des Uterus befinden, zurückhält. Erst nach dessen teilweiser Erschlaffung, d. h. am ersten Wochenbettstage werden sie freigegeben und können so in den Kreislauf der Mutter gelangen.
   Die zweite Form der Späteinschwemmung (b) soll nicht mehr transplacentar, sondern über die Bauchhöhle erfolgen. Hindemann versteht unter Späteinschwemmung das Phänomen, daß ein Teil der in der Bauchhöhle eingeschwemmten fetalen Erythrozyten nach einigen Stunden im zirkulierenden Blut nachgewiesen werden kann, d. h. zu einem Zeitpunkt, wo eine transplacentare Einschwemmung unter der Geburt schon abgeschlossen ist (12). Anhand zahlreicher Experimente konnte nachgewiesen werden, daß die Resorption von Flüssigkeiten sowie korpuskulären Elementen aus der Bauchhöhle über die Lymphwege, und zwar vorwiegend über die Lymphbahnen des Zwerchfellperitoneums erfolgt (18). Dieser Resorptionsvorgang kann über mehrere Tage andauern und so zu dieser Spätform der Späteinschwemmung führen. Diese ist besonders hoch bei Schnittentbindungen, wie Hindemann zeigen konnte. Jedoch auch bei normalen vaginalen Entbindungen fand Hindemann eine Späteinschwemmung von 3 %. Hier wird angenommen, daß je nach Sitz der

Placenta, Wehentätigkeit und manuellen Eingriffen unter der Geburt ein Teil des retroplacentaren Hämatoms rückläufig über die Tuben ins Abdomen entleert wird.

4. Eine vierte Möglichkeit der Sensibilisierung ergibt sich dadurch, daß schon während der Schwangerschaft fetomaternelle Übertritte stattgefunden haben können (36). Zum Zeitpunkt der Geburt könnte die Frau sich schon in der Antikörper-Bildungsphase befunden haben. Ein nochmaliger Übertritt unter der Geburt, um eine Sensibilisierung hervorzurufen, war dann nicht nötig. Hier könnte eine sogenannte "latente Immunisierung" vorgelegen haben. Dieser Effekt muß besonders bei Mehrgebärenden, mit ihrem Kind ABO-kompatiblen Frauen erwartet werden und ebenso bei Erstpara, die einen vorausgegangenen Abort verschwiegen haben.

5. Eine weitere Ursache der Sensibilisierung kann darin liegen, daß bei der Durchmusterung der Ausstrichpräparate einzelne HbF-haltige Zellen übersehen wurden.
Es waren nur noch zwei Präparate auffindbar. In diesen wurden nachträglich doch noch vereinzelte fetale Erythrozyten vorgefunden. Daraus folgt, daß bei sorgfältiger Durchuntersuchung wahrscheinlich alle Frauen, die hinsichtlich der Rhesussensibilisierung gefährdet sind, erfaßt und entsprechend behandelt werden können.

Diskussion der Ergebnisse und ihre Konsequenzen für eine prophylaktische Behandlung der Rhesussensibilisierung

1963 wurde in Freiburg erstmals eine Patientin nach der Geburt eines Rhesuspositiven Kindes mit einem Anti-D-Serum prophylaktisch behandelt. Seit 1964 wird die Prophylaxe in New York und Liverpool durchgeführt. Seit April 1967 begann man an der Universitäts-Frauenklinik der Freien Universität Berlin die Sensibilisierungsprophylaxe einzuleiten. Die Ergebnisse, die seit dieser Zeit gewonnen wurden, sollen mit denen im deutschen Sprachgebiet und im Ausland erzielten verglichen werden.

Hierbei muß berücksichtigt werden, daß die Kriterien für die Auswahl der Behandlungen nicht bei allen Arbeitsgruppen dieselben sind. Nordamerikanische Arbeitsgruppen kontrollieren im allgemeinen nicht, ob eine fetomaternelle Mikrotransfusion stattgefunden hat, sondern behandeln jede Rhesusnegative Frau mit einem Rhesuspositiven Kind mit zum Teil außerordentlich hohen Dosen von Immunglobulin Anti-D. In allen Gruppen sind bei den Amerikanern Mehrgebärende miterfaßt. Die Liverpooler Arbeitsgruppe erfaßt nur Erstgebärende mit nachgewiesenem Übertritt. Schneider und Preisler in Freiburg stellen besonders die "reine" Gruppe hervor. Ebenso wird bei den eignen Untersuchungsergebnissen verfahren. Nur der Antikörpernachweis bei den "reinen" Fällen ist auf die letzte Schwangerschaft zurückzuführen, so daß ein Erfolg oder Mißerfolg der Prophylaxe nur bei diesen Fällen beurteilt werden kann. Bei den "unreinen" Fällen können noch andere Ursachen zur Sensibilisierung geführt haben (Aborte, Fehlbluttransfusionen, vorausgegangene Schwangerschaften) und damit die Beurteilung der prophylaktischen Behandlung erschweren.

FMB	ohne PRO-PHYLAXE	AK +	mit PRO-PHYLAXE	AK +
117 (59)	62 (29)	9 (5) = 14,5%	55 (30)	O
FMB Ø	ohne PRO-PHYLAXE	AK +	mit PRO-PHYLAXE	AK +
200 (64)	182 (57)	9 (4) = 5%	18 (7)	O

Tabelle 5 und 5 a Übersicht über die Ergebnisse der prophylaktischen Behandlung mit Anti-Rh-Serum. In Tabelle 5 wird noch zwischen stattgefundenem und nicht stattgefundenem fetomaternellen Übertritt unterschieden. Die "reinen" Fälle sind in Klammern ( ) gesetzt. In Tab. 5 a werden nur die prophylaktisch behandelten den nicht behandelten Fällen gegenübergestellt, um den Wert der Prophylaxe zu verdeutlichen.

ohne PROPHYLAXE		mit PROPHYLAXE	
N	AK +	N	AK +
244	18 = 7,4%	73	O

ZENTRUM	nicht behandelt		behandelt	
	Anzahl	AK+	Anzahl	AK+
Liverpool	255	33=13%	247	1 = 0,4%
Columbia	125	15 12%	216	0
Long Beach	226	27=12%	236	0
Cornell	58	5 8,5%	41	0
Edinburg	71	6 8,4%	68	0
Winnipeg	123	8=6,4%	104	0
Göteborg	48	3=6,3%	43	0
Löwen	0	0	481	3=0,02%
Deutsches Sprachgebiet	756	29=3,8%	487	2= 0,4%
BERLIN	244	18= 7,4%	73	0
GESAMT	1906	144= 7,5%	1996	6= 0,3%

Tabelle 6 Übersicht über die Ergebnisse behandelter und nicht behandelter Fälle von den bisher bestehenden Arbeitsgruppen der ganzen Welt. Im Vergleich dazu werden die eignen Ergebnisse in der gleichen Einteilung hinzugefügt (siehe auch Tab. 5).

Die Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse behandelter und nicht behandelter Fälle von den bisher bestehenden Arbeitsgruppen der ganzen Welt. Im Vergleich dazu werden die eignen Ergebnisse in derselben Einteilung hinzugefügt.

Übereinstimmend mit der eignen Untersuchung ergibt sich bei Behandlung mit Anti-D-Serum ein eindeutiger prophylaktischer Effekt. Das Sensibilisierungsrisiko konnte auf 0,31 % gesenkt werden. In der eignen Gruppe auf 0 %. Werden fetomaternelle Mikrotransfusionen unter 0,05 ml nicht behandelt, verzeichnen wir eine Sensibilisierungsrate von 14,5 %. Fassen wir alle nicht behandelten Fälle zusammen, d. h. also auch negative HbF-Befunde, so kommt es bei uns noch in 7,4 % zu Sensibilisierungen. Auch diese Sensibilisierungsrate steht in recht guter Übereinstimmung mit den international gewonnenen Ergebnissen.

Diese Ergebnisse zeigen, daß ein eindeutiger Unterschied in der Sensibilisierungsrate zwischen prophylaktisch behandelten Müttern und nicht behandelten Müttern besteht und damit die Wirksamkeit der Prophylaxe so gut wie gesichert ist. Die statistische Signifikanz für diese Untersuchungsreihe ist aber noch nicht ermittelt.

Aus diesen bisher gewonnenen Erfahrungen ergeben sich hinsichtlich der prophylaktischen Behandlung mit Immunglobulin-Anti-D neue Gesichtspunkte, die eine weitere Senkung des Sensibilisierungsrisikos ermöglichen könnten. Voraussetzung jedoch für die prophylaktische Behandlung ist eine während der Schwangerschaft und zum Zeitpunkt der Geburt nicht nachgewiesene Sensibilisierung. Eine Frau, die bereits Antikörper gebildet hat, kann mit dieser Behandlung nicht desensibilisiert werden.

1. Auf eine Kontrolle HbF-haltiger Zellen post partum sollte nicht verzichtet werden, um Makrotransfusionen nicht zu übersehen und Unterdosierungen einzugehen. Anderenfalls müßte man eine wenig wirtschaftliche Therapie mit sehr hohen Dosen von Antigammaglobulinen einleiten.

2. Eine Mikrotransfusion unter 0,05 ml reicht auch für eine Sensibilisierung aus. Hierauf wiesen bereits Levine und Landsteiner hin. Da eine genaue Angabe über die für eine Sensibilisierung ausreichende Mindestmenge von fetalen Erythrozyten bis heute nicht vorliegt, sollten auch diese Mütter in die prophylaktische Behandlung miteinbezogen werden.

3. Auch bei nicht nachgewiesenen Übertritten, sei es daß sie übersehen wurden oder eine Späteinschwemmung erfolgte, finden sich Sensibilisierungen. Will man in diesen Fällen, besonders bei einer Späteinschwemmung eine Antikörperbildung verhindern, so sollten bei anfänglich negativen HbF-Befund nach 48 Stunden bis zu 7 Tagen Kontrollausstriche angefertigt werden, um dann gegebenenfalls noch rechtzeitig behandeln zu können.

4. Ebenso kann es auch bei den sogenannten "unreinen" Fällen, d. h. bei Mehrgebärenden Müttern und bei ABO-Inkompatibilität ohne Prophylaxe zu Sensibilisierungen kommen. Obwohl man sich bei der Beurteilung der Prophylaxe nur auf die "reinen" Fälle stützt, sollte man die "unreinen" Fälle von der Behandlung nicht fernhalten.

5. Sollte es sich bewahrheiten, daß man auch bei nicht nachgewiesenen Übertritten mit Sensibilisierungen zu rechnen hat, bei den eignen Untersuchungen in 5 % der Fälle, so muß man in Zukunft generell alle Rhesus-negativen Frauen mit einem Rhesus-positiven Kind prophylaktisch behandeln.

Ein endgültiges Urteil über den Wert der prophylaktischen Behandlung mit Anti-D-Gammaglobulin läßt sich erst fällen, wenn diese behandelten Mütter ein zweites gesundes Rhesuspositives Kind erhalten. Hierüber liegen die ersten Ergebnisse vor, die auf der Tabelle 7 gezeigt werden. Bei 233 nachfolgenden Schwangerschaften kam es nur einmal zu einer Sensibilisierung. Weitere Ergebnisse müssen zur statistischen Sicherung abgewartet werden, ehe man generell eine Prophylaxe empfehlen muß.

ZENTRUM	nicht behandelt		behandelt	
	ANZAHL	AK +	ANZAHL	AK +
Liverpool	31	4 = 13%	28	1
Columbia	16	4=25%	30	0
Long Beach	25	5= 20%	36	0
Cornell	1	1 =100%	2	0
St.Louis	88	16= 17%	80	0
Edinburg	8	0	7	0
Deutsches Sprachgebiet	144	10 = 7%	50	0
GESAMT	313	40=12,8%	233	1=043%

Tabelle 7 Ergebnisse über die serologischen Kontrollen nach nachfolgender Entbindung eines zweiten Rhesus-positiven Kindes, bei Müttern, die prophylaktisch mit einem Anti-Rh-Serum behandelt wurden.

Zusammenfassung

1. Die Grundlagen, die zu einer Sensibilisierung der Rhesus-negativen Mutter mit einem Rhesus-positiven Kind führen, und die Versuche zur Sensibilisierungsprophylaxe werden beschrieben, ebenso die Wirkungsweise des Anti-Rh-Serums.

2. 317 Rhesus-negative Frauen wurden 5 Jahre bis ein halbes Jahr nach der Geburt auf Rhesus-Antikörper nachuntersucht. Es ergab sich ein eindeutiger Unterschied in der Sensibilisierungsrate zwischen prophylaktisch behandelten Müttern und nicht behandelten Müttern (Tabellen 5 und 5 a):
Bei 317 Frauen wurden in 117 Fällen fetomaternelle Blutübertritte in unterschiedlicher Höhe festgestellt. Davon wurden 62 Frauen nicht prophylaktisch behandelt. In 9 Fällen = 14,5 % konnten post partum Antikörper festgestellt werden. Bei den 55 prophylaktisch behandelten Frauen traten in keinem Fall Antikörper auf. Von 200 nicht festgestellten fetomaternellen Blutübertritten wurden 182 Frauen nicht prophylaktisch behandelt. Auch hier traten in 9 Fällen = 5 % Antikörper auf, wobei unklar ist, ob nicht doch Zellen übersehen wurden. Die 18 behandelten Frauen bildeten in keinem Fall Antikörper. Zusammengefaßt stehen 244 nicht behandelten Frauen 73 prophylaktisch behandelten Frauen gegenüber. Während in der ersten Gruppe die Sensibilisierungsrate noch 7,4 % beträgt, konnte sie in der zweiten Gruppe auf 0 gesenkt werden.

3. Die sich aus diesen Ergebnissen ergebenden weiteren Konsequenzen für eine Prophylaxe werden aufgezeigt.

4. Die erzielten Ergebnisse stehen gut im Einklang mit denen, die in anderen Ländern und Arbeitsgruppen gewonnen wurden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Berghöfer, Fr.: Zur Erythroblastose-Prophylaxe
Die Medizinische 7, 230-231 (1954)

2. Betke, K., K. Nierhaus: Fetales Hämoglobin und fetale Erythrozyten im mütterlichen Blut während der Schwangerschaft und unter der Geburt
Münch. Med. Wschr. 110, 509 (1968)

3. Bickenbach, W., F. Kivel: Mikroskopische Untersuchungen an Erythroblastoseplacenten
Arch. f. Gyn. 177, 559 (1950)

4. Carter, B. B.: Preliminary report on a substance which inhibits anti-rh-serum
Amer. J. clin. Path. 17, 646-649 (1947)

5. Carter, B. B.: Rh-Hapten: Its preparation, assay and nature
J. of immunology 61, 79-88 (1949)

6. Clark, C. A.: Prevention of rh-haemolytic disease: Results of the clinical trial. A combined study from centres in England and Baltimore
Brit. med. J. 2, 907-914 (1966)

7. Clark, C. A., R. Finn, J.C. Woodrow:
Über die zur Verhinderung einer Rh-Inkompatibilität bei Neugeborenen notwendige Menge von Anti-D-Gammaglobulin
Brit. med. J. I, 213-214 (1966)

8. Clark, C. A., P. M. Sheppard:
Prevention of rhesus haemolytic disease
Lancet 2, 343 (1964)

9. Dahr, P., M. Kindler: Erkenntnisse der Blutgruppenforschung seit der Entdeckung des Rh-Faktors
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1958

10. Dudok de Wit, C., E. Borst-Eilers:
Failure of anti-d-immunglobulin injektion to protect against rhesus-immunization after massive fetomaternal haemorrhage. Report of 4 cases.
Bull. N.Y.Acad.Med. 42, 458-473 (1966)

11. Finn, R., C. A. Cark, W. T. A. Donohoe, R. B. Mc Connell, P. M. Sheppard, D. Lehane:
Experimental studies on the prevention of rh-haemolytic disease
Brit. med. J. I, 1486-1490 (1961)

12. Freda, V. J., J. Gorman, W. Pollack:
Prevention of rhesus haemolytic disease
Lancet 2, 691 (1965)

13. Gallasch, E. H. Karte, D. Koziol, H. Stein:
Morbus haemolyticus neonatorum (Erythroblastose)
Med. Klinik 12, 441-446
Med. Klinik 13, 481-485 (1968)

14. Gorman, J., V. J. Freda, W. Pollack:
Protection from immunization in rh-incompatible pregnancies: a progress report.
Bull. N.Y.Acad.Med. 42, 458-473 (1966)

15. Gorman, J. G.: Prevention of immunization to the rh-factor
Jewish mem.Hosp. Bull. (N.Y.) 10, 142-151 (1965)

16. Haering, M.: Über die Prophylaxe mit Anti-D-Globulinen zur Verhinderung der Rhesus-Sensibilisierung
Gynäkologia (Basel) 163, 415-425 (1967)

17. Haering, M.: Prophylaxe mit Anti-D-Globulin
aus: Elert, R. und K. H. Hüter: Die Prophylaxe frühkindlicher Hirnschäden. Thieme Verlag, Stuttgart 1966

18. Hindemann, P.: Experimentelle und klinische Untersuchung über eine transabdomonale Späteinschwemmung fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf (Neue Aspekte der Rhesus-Sensibilisierung).
Geburtsh. u. Frauenheilk. 26, 1359-1372 (1966)

19. Hoffbauer, H.: Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum
Berl. Med. 16, 942-951 (1965)

20. Hoffbauer, H.: Rhesus-Prophylaxe
Vortrag Ende Mai 1968

21. Hoffbauer, H.: Die Bedeutung des Papain-Kolloid-Testes für die Diagnostik des Morbus haemolyticus neonatorum
Zbl. f. Gyn. 83, 349-357 (1961)

22. Hörman, G.: Die Bedeutung der Placentadiagnostik für Fetus und Neugeborenes
Mschr. f. Kinderheilk. 115, 127-130 (1967)

23. Hughes-Jones, N.C., P.L. Mollison:
Failure of a relativeley small dose of passively administered anti-rh to supress primary immunization by a relativeley large dose of rh-positive red cell
Brit. med. J. L, 150 (1968)

24. Kleihauer, E., K. Betke, H. Braun:
Demonstration von fetalem Hb in den Erythrozyten eines Blutausstriches
Klin.Wschr. 35, 637 (1957)

25. Krebs, D., K. Thomsen:
Fetomaternelle Transfusionen in Abhängigkeit von der Leitung der Nachgeburtsperiode
Arch. Gyn. 204, 237-239 (1967)

26. Levine, Ph., Eugene M. Katzin, L. Burnham:
Isoimmunization in pregnancy. Its possible bearing on the etiology of erythroblastosis foetalis
J. Amer. med. Assoc. 116, 825-827 (1941)

27. Levine, Ph.: Serological factors as possible causes in spontaneous abortions
J. Hered. 34, 71-80 (1943)

28. Levine, Ph.: The mechanism of transplacental isoimmunization
Blood III, No. 4, 404-413 (1948)

29. Levine, Ph., W. Pollack:
Hämolytische Erkrankung des Fetus und des Neugeborenen
Med.clin. N.Amer. 49, 1647-1660 (1965)

30. Pfleiderer, A.: Über die Sensibilisierung gegen den Rh-Faktor. Eine Diskussion ursächlicher Faktoren
Ärztl. Forschung 21, 135-139 (1967)

31. Pfleiderer, A.: Die Ursachen einer Sensibilisierung gegen den sogenannten Rh-Faktor. Untersuchungen an den Vorgeschichten sensibilisierter Frauen
Med. Welt, N. F. 17, 2356-2362 (1966)

32. Preisler, O., J. Schneider:
Die Sensibilisierung der rh-negativen Frau
Fortschr. Med. 83, 791-792 (1965)

33. Preisler, O., J. Schneider:
Versuche, die Sensibilisierung Rh-negativer Frauen durch antikörperhaltige Seren zu verhindern.
Geburtsh. und Frauenheilk. 24, 124-131 (1964)

34. Preisler, O.: Die Prophylaxe des Morbus haemolyticus neonatorum mit Cortison und ACTH
Zentralblatt f. Gyn. 52, 2056 (1966)

35. Schneider, J., O. Preisler, M. Haering:
Verhütung des Morbus haemolyticus neonatorum durch Anti-D-Applikation bei der Mutter
DMW 23, 1458-1463 (1967)
DMW 24, 1176-1179 (1968)

36. Schneider, J., O. Preisler:
Die Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung. Grundlagen und Möglichkeiten.
Arch. Gyn. 204, 231-232 (1967)

37. Schneider, J., O. Preisler:
Die Prophylaxe der Rhesus-Sensibilisierung mit Immunoglobulin-anti-D
Ärztl. Forsch. 11, 414-420 (1967)

38. Schneider, J., O. Preisler:
Gegenwärtige Gesichtspunkte zur Verhinderung der Sensibilisierung der Rh-negativen Mutter
Fortschr. Med. 84, 100-102 (1966)

39. Schneider, J., O. Preisler:
Verhinderung der Rhesus-Sensibilisierung
Aus: Elert, K. und K. A. Hüter: Die Prophylaxe frühkindlicher Hirnschäden, Thieme-Verlag Stuttgart 1966

40. Schneider, J., O. Preisler:
Untersuchungen zur Verhinderung der Rhesus-Sensibilisierung unter der Geburt
Arch. Gynäk. 202, 402-403 (1965)

41. Schneider, J., O. Preisler:
Untersuchungen zur serologischen Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung
Blut 12, 4-8 (1965)

42. Schneider, J.: Die quantitative Bestimmung fetaler Erythrozyten im mütterlichen Kreislauf und deren beschleunigter Abbau durch Antikörper Seren
Geburtsh. u. Frauenh. 6, 562-568 (1963)

43. Schneider, J., G. A. Ludwig:
Eine neue Zählmethode zur quantitativen Erfassung kleinster Mengen fetaler, in den mütterlichen Kreislauf eingeschwemmten Erythrozyten
Klin.Wschr. 41, 563-565 (1963)

44. Stern, K., I. Davidson, L. Masaitis:
Experimental studies on the rh immunization
Amer. J. of Clin.Path. 26, 833-843 (1956)

45. Stern, K., H. S. Goodman, M. Berger:
Experimental isoimmunization to haemantigens in man
J. of Immunol. 87, 189-198 (1961)

46. Sullivan, J. F., N. H. Peckham, E. R. Jennings:
Rh isoimmunization
Amer. J. Obstet. Gynec. 98, 877-880 (1967)

47. Welsch, H.: Antikörperbefunde nach Schwangerschaften mit Rh-Konstellation
Arch. Gynäk. 204, 239 (1967)

48. Wimhöfer, H., J. Schneider, F. Leidenberger:
Untersuchungen über die Einschwemmung fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf bei Spontangeburten und geburtshilflichen Eingriffen
Geburtsh. u. Frauenheilk. 7, 589-596 (1962)

49. Woodrow, J. C., C. C. Bowley, B. E. Gilliver, S. J. Strong:
Prevention of rh immunization due to large volumes of rh-positive blood
Brit. med. J. I, 148 (1968)

N a c h t r a g

50. Levine, P., R. E. Stetson:
An unusual case of intra-group agglutination.
J. A. M. A. 113, 126 (1939)

51. Landsteiner, K., A. S. Wiener:
An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 43, 223 (1940)

Herrn Professor Dr. med. H O F F B A U E R danke ich für die Überlassung des Themas sowie für viele Anregungen und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Damen Fräulein H A R T W I G , Frau S P I S L A und Frau S O N D E R K A M P für die Hilfe bei den notwendigen Laboruntersuchungen.

L E B E N S L A U F

Am 20. April 1944 wurde ich als 4. Kind des Dr. agr. habil. Hermann K u c k u c k und seiner Ehefrau Erika, geb. Matthie in Ramten / Ostpreußen geboren. Nach 1945 wuchs ich in Berlin auf. Hier besuchte ich von 1950 bis 1954 die Dreilinden-Schule in Berlin-Wannsee und von 1954 bis 1957 das Schadow-Gymnasium in Berlin-Zehlendorf.

Die Berliner Schulzeit wurde durch einen zweijährigen Auslandsaufenthalt in Teheran / Iran unterbrochen, wo ich die American-Community-School besuchte.

1957 zogen wir nach Thönse / Hann., wo ich im Neusprachlichen Gymnasium in Großburgwedel Ostern 1963 das Abitur ablegte.

Anschließend nahm ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin auf und bestand im Frühjahr 1964 das Vorphysikum und im Frühjahr 1966 das Physikum. Im Sommersemester 1969 legte ich an der Freien Universität Berlin das Medizinische Staatsexamen ab.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinal-Assistent auf der Inneren Abteilung des St. Gertrauden-Krankenhauses in Berlin-Wilmersdorf.